



Article original

Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis

Frequency of self-reported penicillin allergy in the area of Seine-Saint-Denis (France)

A. Branellec^{a,*}, M. Thomas^b, O. Fain^c, A. Kettaneh^d, J. Stirnemann^c, E. Letellier^c

^a Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54000 Nancy, France

^b Faculté de médecine de Bobigny, UFR SMBH, avenue Marcel-Cachin, 93000 Bobigny, France

^c Service de médecine interne, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93100 Bondy, France

^d Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Reçu le 31 juillet 2007 ; accepté le 13 août 2007

Résumé

Propos. – L'allergie à la pénicilline est un antécédent couramment allégué dans la population. Rarement remis en cause, ce diagnostic prive les patients d'une classe d'antibiotiques efficace et peu onéreuse. Huit à 10 % des personnes incluses dans les études antérieures déclarent une allergie à la pénicilline. Ces données proviennent d'études principalement menées en milieu hospitalier. Cette étude vise à en évaluer la prévalence dans une population ambulatoire.

Méthodes. – Nous avons réalisé une étude ambulatoire, au sein de la population de Seine-Saint-Denis. Il s'agissait d'une étude transversale, un jour donné, menée au mois de mars 2005. Cent médecins généralistes ont été randomisés sur le département. Tous les patients se présentant à leur cabinet le jour de l'enquête, étaient inclus dans l'étude et devaient remplir eux-mêmes un questionnaire anonyme.

Résultats. – Sur les 1057 patients ayant participé à l'enquête, 99 (9,4 %) se sont déclarés allergiques à la pénicilline. La pénicilline A a été la plus fréquemment incriminée. Les manifestations cliniques principalement rapportées ont été les éruptions maculopapuleuses (58,6 %) ; 13,1 % ont présenté des signes de gravité (hospitalisation et/ou coma) avec, dans 11 cas sur 13 des symptômes très évocateurs de choc anaphylactique ; 8,1 % ont présenté des signes digestifs isolés peu compatibles avec un mécanisme allergique. Certains facteurs, tels que l'asthme et l'eczéma sont apparus statistiquement associés à l'allergie à la pénicilline dans notre échantillon ($p < 0,05$).

Conclusion. – Le pourcentage d'allergie autodéclarée retrouvé dans cette étude est comparable aux données de la littérature. La pénicilline la plus fréquemment en cause à l'heure actuelle est la pénicilline A. Cette étude met également en évidence l'importance de l'interrogatoire, permettant, devant certains arguments cliniques, d'éliminer une réaction clinique peu compatible avec un phénomène allergique.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Purpose. – Penicillin allergy is a well-known notion among the general population. Because it is rarely questioned, many patients carry this label unnecessarily and cannot use this efficient and cheap antibiotic family. In previous studies, 8 to 10% subjects declare a penicillin allergy. But these data came mainly from studies done in hospitals and we found interesting to evaluate a general non-hospitalised population.

Methods. – We set up a study in ambulatory patients of Seine-Saint-Denis (French geographic area in the north east of Paris). It was a transversal study, on a single day, in March 2005. Hundred general practitioners were randomised in this geographic area. All their patients from that day were included and were asked to complete a simple questionnaire.

Results. – Among 1057 patients who participated, 99 (9.4%) declared to be allergic to penicillin. Penicillin A was the most cited antibiotic. The most frequently reported clinical manifestations were skin rash (58.6%) and 13 patients (13.1%) reported some severe signs (coma or emergency hospitalisation) of which 11 were anaphylactic shock; eight patients (8.8%) reported digestive signs less compatible with an allergic mechanism. Asthma and eczema appeared to be significantly reported to penicillin allergy in our population sample.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : darealbane@yahoo.fr (A. Branellec).

Conclusion. – The percentage of self-declared allergy found in this study is similar to previous publications. Among penicillins, Penicillin A is the most frequently involved. This study also shows the importance of meticulously questioning patients as it can correct a false diagnosis of penicillin allergy.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Allergie à la pénicilline autodéclarée ; Enquête un jour donné ; Ambulatoire

Keywords: Drug allergy; Self-declared penicillin allergy; Single day study; Out patients

1. Introduction

Certains antibiotiques, actuellement beaucoup prescrits, peuvent induire des réactions allergiques. Les pénicillines, de la famille des bêta-lactamines, sont fréquemment utilisées dans de nombreuses pathologies, car anciennes, bien connues et peu onéreuses [1].

Il n'est pas rare, au cours d'un interrogatoire médical, que les patients se déclarent allergiques à la pénicilline. Plusieurs études estiment que seulement 10 % des patients rapportant une allergie à la pénicilline présentent une allergie vraie à cette molécule, sous-tendue par un mécanisme immunologique [2]. Bien souvent, il ne s'agit pas de réactions immunoallergiques à l'antibiotique, mais d'une infection intercurrente [3] ou encore d'effets secondaires pharmacologiques de la molécule. En réalité, le diagnostic d'allergie autodéclarée est rarement remis en cause et les conséquences n'en sont pas négligeables : surcoût [4] ou encore émergence de souches bactériennes résistantes par l'utilisation des alternatives thérapeutiques.

Il n'existe pas d'étude épidémiologique récente réalisée en France permettant d'évaluer le pourcentage de patients se déclarant allergiques à la pénicilline dans la population. Une étude menée en Irlande en 1994 [5] rapporte un taux variant de 8 à 10 % et une autre au Portugal en 2004 [6] environ 5,4 %. Ces données sont issues d'enquêtes menées principalement en milieu hospitalier.

Notre étude vise à évaluer la fréquence de déclaration d'allergie à la pénicilline dans une population suivie en ambulatoire au sein d'un département français.

2. Méthodes

Cette étude a été réalisée auprès de patients suivis par des médecins généralistes du département de Seine-Saint-Denis (Île de France). Le support de l'enquête a été un questionnaire anonyme (Fig. 1) à compléter par les patients eux-mêmes. Cent médecins ont été randomisés à l'aide d'un logiciel de nombres aléatoires « nombre aléatoire.txt » parmi les médecins généralistes de ce département répertoriés dans les « pages jaunes » sur internet. Chaque médecin a été contacté par téléphone afin de lui proposer l'étude. Pour ceux ayant accepté d'y participer, 50 questionnaires leur ont été envoyés par courrier, accompagnés d'une enveloppe timbrée pour le retour. L'enquête a été réalisée sur une journée de consultation donnée, au cours du mois de mars 2005, journée choisie par chaque médecin. Tous les patients (homme, femme, enfant) se présentant ce jour-là au

cabinet médical des médecins sélectionnés ont été sollicités pour remplir un questionnaire.

Les résultats ont été exprimés en moyenne ± 1 écart-type. Les comparaisons entre groupes ont utilisé le test du khi-2 et le test de Fischer. Les études statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Carlo (Paris, France). Le seuil de significativité $p < 0,05$ a été retenu pour tous les tests.

3. Résultats

Sur les 100 médecins randomisés, 73 ont accepté de participer à l'étude. Quarante-huit médecins l'ont réalisée (48 %). Chacun a retourné entre trois et 50 questionnaires (cabinets de groupe). Au total 1057 questionnaires ont été colligés.

3.1. Population étudiée

Les femmes sont les plus représentées dans cet échantillon de patients (55,6 %), notamment dans la tranche d'âge de 30 à 50 ans, sans différence statistiquement significative. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le Tableau 1. L'allergie aux médicaments autres que la pénicilline est significativement plus souvent rapportée par les femmes (13,9 %) que par les hommes (9,2 %). Environ deux tiers de la population étudiée déclare avoir passé son enfance en France, plus encore les femmes (76,5 %) que les hommes (69,5 %), mais la différence n'est pas significative.

3.2. Allergie autodéclarée à la pénicilline

Quatre-vingt-dix-neuf patients (9,4 %) se sont déclarés allergiques à la pénicilline, dont cinquante-neuf femmes (59,6 %). L'eczéma, l'asthme et l'allergie aux autres médicaments sont des

Tableau 1
Caractéristiques des patients constituant l'échantillon total ($n = 1057$)

	Femmes	Hommes	p^*
	$n = 588$ (%)	$n = 469$ (%)	
Âge			
<30 ans	166 (28,2)	134 (28,6)	0,18
30–50 ans	216 (36,8)	149 (31,7)	
>50 ans	206 (35)	186 (39,7)	
Eczéma	99 (16,8)	77 (16,4)	0,85
Asthme	71 (12,0)	54 (11,5)	0,78
Allergies autres médicaments	82 (13,9)	43 (9,2)	0,02
Enfance France	450 (76,5)	326 (69,5)	0,01

QUESTIONNAIRE

Madame, Monsieur,
Dans le cadre d'une étude sur l'allergie à la pénicilline dans la population de Seine Saint Denis, nous vous remercions de bien vouloir remplir ce questionnaire qui est **anonyme**.

1. Sexe..... H F
 2. Age..... < 30ans 30-50ans >50ans
 3. Avez-vous de l'eczéma ? OUI NON
 4. Avez-vous de l'asthme ? OUI NON
 5. Etes-vous allergique à des médicaments ?..... OUI NON
 - Si oui lequel(lesquels).....
 6. Avez-vous passé votre enfance en France ?..... OUI NON
 7. Etes-vous allergique à la pénicilline ?..... OUI * NON
- *Si OUI**, merci de répondre aux questions suivantes :
- a/ A quel âge s'est manifestée cette allergie à la pénicilline? < 30ans 30-50ans >50ans
 - b/ Comment s'est elle manifestée ?..... -gonflement visage
-boutons
-grattage
-coma
-ne sais pas
 - c/ Avez-vous été hospitalisé pour cette réaction ?.... OUI NON
 - d/ Que vous donne-t-on à la place de la pénicilline quand vous devez prendre des antibiotiques ?.....

Fig. 1. Questionnaire anonyme.

facteurs plus souvent retrouvés dans la population allergique, et ce, de façon significative (Tableau 2). Il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe dans la population allergique à la pénicilline (Tableau 3). Il n'y a pas plus d'allergie autodéclara-

rée à la pénicilline (Tableau 2) chez les patients ayant passé leur enfance en France, quel que soit le sexe (Tableau 3).

La fréquence des diverses manifestations cliniques est présentée sur la Fig. 2. Pour 58 patients, l'épisode allergique

Tableau 2
Terrain et allergie à la pénicilline

	Allergie à la pénicilline		Odd ratio (IC 95%)	p*
	Non n = 958 (%)	Oui n = 99 (%)		
Sexe				
Hommes	429 (44,8)	40 (40,4)		0,4
Femmes	529 (55,2)	59 (59,6)		
Âge				
<30 ans	276 (28,8)	24 (24,2)	—	0,54
30-50 ans	331 (34,5)	34 (34,3)		
>50 ans	351 (36,6)	41 (41,4)		
Eczéma	147 (15,3)	29 (29,3)	2,28 (1,43-3,64)	<0,001
Asthme	101 (10,5)	24 (24,2)	2,71 (1,64-4,49)	<0,0001
Allergies autres médicaments	87 (9,1)	18 (18,18)	2,22 (1,27-3,88)	0,004
Enfance France	696 (72,6)	80 (80,8)	1,59 (0,94-2,67)	0,08

Tableau 3
Terrain chez les patients allergiques à la pénicilline en fonction du sexe

	Hommes	Femmes	p*
	n = 40 (%)	n = 59 (%)	
Âge			
<30 ans	11 (27,5)	13 (22,1)	0,46
30-50 ans	14 (35)	20 (33,9)	
>50 ans	15 (37,5)	26 (44,1)	
Eczéma	12 (30)	17 (28,8)	0,89
Asthme	10 (25)	14 (23,7)	0,88
Allergies autres médicaments	7 (17,5)	11 (18,6)	0,88
Enfance France	32 (80)	48 (81,3)	0,86

Tableau 4
Manifestation clinique de l'allergie à la pénicilline en fonction du sexe

	Femmes	Hommes	p*
	n = 59 (%)	n = 40 (%)	
Œdème	21 (35,6)	21 (52,5)	0,08
Eruption cutanée	38 (64,4)	20 (50)	0,3
Prurit	29 (49,2)	20 (50)	0,75
Vomissements/diarrhées	4 (6,8)	4 (10)	0,31
Hospitalisation	1 (1,7)	1 (2,5)	NS
Coma	2 (3,4)	2 (5)	NS
Ne se souvient pas	5 (8,5)	2 (5)	0,69
Non précisé	6 (10,2)	2 (5)	

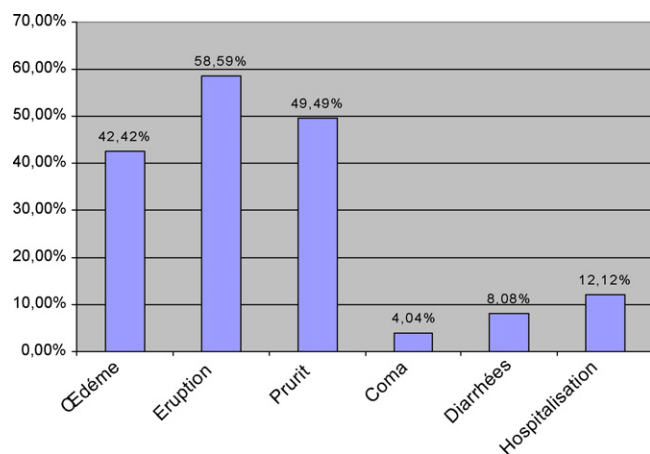


Fig. 2. Types de manifestations cliniques de l'allergie à la pénicilline.

maculopapuleuse dans 75 % des cas et un œdème dans 42,9 % des cas. Pour ceux présentant des antécédents d'asthme, les pourcentages sont, respectivement, de 56,5 et 52 %. Ces chiffres ne sont pas significativement différents.

4. Discussion

La fréquence de l'allergie autodéclarée à la pénicilline dans notre étude menée à l'échelle d'un département sur une population ambulatoire est estimée à 9,4 %. Il s'agit d'une enquête transversale, déclarative. Aucune étude similaire n'a pu être retrouvée dans la littérature. En 1994 en Irlande [5], Kerr observait une fréquence de 8,4 % d'allergie alléguée à la pénicilline, mais sur une population exclusivement hospitalière. Au Portugal en 2004 [6], Gomes retrouvait un taux d'allergie autodéclarée à la pénicilline d'environ 4,5 %, un chiffre bien inférieur qui peut s'expliquer par le fait que la population étudiée était plus ciblée, (il s'agissait de parents d'enfants allergiques) et donc, plus au fait des vraies manifestations allergiques.

Trois principaux biais sont à souligner dans notre étude : l'environnement socioprofessionnel qui n'a pas été étudié ; le mode de réalisation de cette étude, sur un temps court ; et le manque de précision de notre questionnaire, notamment concernant l'âge de la population étudiée. L'absence de donnée sur l'environnement socioprofessionnel pourrait être une source de mauvaise interprétation des résultats. La seule donnée qui traite du contexte social est l'enfance en France qui visait à détailler une population immigrée en provenance des pays médicalement moins développés et a priori moins soumise à une antibiothérapie dans l'enfance. Or cette hypothèse n'a pas été validée, puisqu'il n'apparaît pas de différence significative entre l'allergie alléguée à la pénicilline et l'enfance en France (Tableau 2). Notre étude a été réalisée sur un temps relativement court sur une seule

s'est manifesté par une éruption cutanée maculopapuleuse. Il n'apparaît pas de différence significative des signes cliniques de l'allergie en fonction du sexe (Tableau 4). Une hospitalisation a été nécessaire pour 12 patients (Fig. 2).

Dix-huit patients sur quatre-vingt-dix-neuf (18,2 %) rapportent une autre allergie médicamenteuse associée à l'allergie à la pénicilline : aspirine et AINS dans sept cas, paracétamol dans trois cas, autre antibiotique dans trois cas (un aux céphalosporines, un aux macrolides, un aux fluoroquinolones), iode dans deux cas, morphine dans deux cas et anesthésiques dans un cas.

Quel que soit le type de manifestation clinique de l'allergie « alléguée » à la pénicilline, l'âge de survenue a été le plus souvent antérieur à 30 ans, ressortant de façon significative pour l'œdème et les hospitalisations (Tableau 5).

Les patients présentant des antécédents d'eczéma ont décrit une réaction allergique à la pénicilline de type éruption cutanée

Tableau 5
Âge de survenue de l'allergie et principales manifestations cliniques

	Œdème	Éruption	Prurit	Coma	Hospitalisation	Troubles digestifs
	n = 42 (%)	n = 58 (%)	n = 49 (%)	n = 4 (%)	n = 12 (%)	n = 8 (%)
<30 ans	32 (76,2)	36 (64,3)	29 (60,4)	2 (50)	9 (75)	7 (87,5)
30-50 ans	3 (7,1)	3 (5,4)	4 (8,3)	1 (25)	1 (8,3)	0 (0)
>50 ans	7 (16,7)	17 (30,4)	15 (31,2)	1 (25)	2 (16,6)	1 (12,5)
Non précise		2 (3,4)	1 (2,1)			
p*	<0,0001	0,06	0,06	0,27	<0,001	0,51

journée, mais un jour différent pour chaque médecin, pour des raisons pratiques liées à l'organisation du travail hebdomadaire des médecins randomisés. En ne réalisant pas l'étude le même jour, nous nous sommes exposés aux risques de mouvements de la population sur le département, de changement de médecin, risque en réalité extrêmement faible sur la période limitée au mois de mars 2005. Et enfin, par souci de simplicité, nous avons volontairement stratifié l'âge en trois catégories, mais en perdant en finesse d'analyse. Les études déclaratives posent le problème de la valeur médicale des déclarations faites par les patients et des éléments retenus pour évoquer un diagnostic. Notre questionnaire, en effet, a été réalisé dans un langage simple, non médical afin d'être compris par tous : ainsi pour définir un œdème du visage nous avons utilisé le terme « gonflement du visage », le prurit était substitué par « grattage » et l'item « boutons » regroupait, sans les différencier, toutes les éruptions cutanées. Par ailleurs, nous l'avons volontairement réalisé court, dans le but d'augmenter la participation des patients à qui l'étude était proposée, sans obligation, dans le cabinet médical des médecins.

Le type de pénicilline le plus fréquemment rapporté a été la pénicilline A, ce qui corrobore les données actuelles, puisque l'amoxicilline représente actuellement plus de 80 % des prescriptions des bêta-lactamines [7]. Notons que le questionnaire utilisé ne nous a pas permis de savoir si d'autres médicaments, AINS en particulier, ont été prescrits et absorbés en même temps que la prise de la pénicilline incriminée et qui auraient pu intervenir dans la genèse de la symptomatologie allergique rapportée.

Le type de manifestation clinique le plus fréquemment rapporté a été l'éruption cutanée maculopapuleuse (58,6 %), essentiellement dans la tranche d'âge des moins de 30 ans (Tableau 5). Or ce type de réaction cutanée est très souvent décrit chez l'enfant dans un contexte d'infection virale [8] et d'une façon générale il est toujours difficile d'établir l'imputabilité de ces réactions cutanées à une allergie. Dans notre enquête, le manque de précision concernant l'âge des patients ne nous permet pas d'identifier les enfants, puisque la tranche d'âge des moins de 30 ans regroupe aussi bien les enfants que les adultes jeunes. Mais ce ne semble pas constituer un biais majeur pour cette donnée, puisque l'œdème, le prurit et l'éruption cutanée sont représentés dans des proportions voisines pour les moins de 30 ans (Tableau 5). Dans l'étude réalisée au Portugal en 2002 [6], les éruptions maculopapuleuses ont également été les plus fréquemment rapportées : 63,5 % sur un échantillon de patients se déclarant allergiques à la pénicilline de 96 patients. Les troubles digestifs ont été la manifestation clinique la moins souvent rapportée dans notre étude avec 8,1 %, relativement similaire à celle menée au Portugal avec 6,3 %. À partir de notre questionnaire, le choc anaphylactique était évoqué sur la présence de signes de gravité tels que l'hospitalisation, l'œdème et/ou le coma. Nous avons estimé la fréquence de survenue d'un choc anaphylactique, par croisement de ces manifestations à 11 % des événements rapportés. Cela représente 1,2 % de la totalité de la population explorée par cette enquête. Dans celle de 2002 au Portugal, la fréquence était plus élevée avec 30 % des réactions évoquées par les patients. La méthode de réalisation de l'enquête menée au Portugal était similaire à la nôtre avec un questionnaire à compléter par les patients eux-mêmes, mais les critères

cliniques évoquant le choc anaphylactique étaient différents : il s'agissait de manifestations cardiovasculaires, sans plus de précision. De toute façon, quelle que soit la manifestation clinique servant de support à l'allergie autodéclarée, on ne peut réellement affirmer une allergie à la pénicilline que s'il est possible de procéder à un interrogatoire détaillé de l'événement allergique [9,10] et de compléter éventuellement les investigations par la pratique de tests cutanés [11,12].

Le pourcentage de femmes ayant déclaré une allergie à la pénicilline est plus élevé que celui des hommes, mais sans lien statistiquement significatif ($p > 0,05$). Dans plusieurs études, les femmes présentent statistiquement plus d'allergie que les hommes, toutes allergies confondues.

Il a été possible, dans notre étude, de mettre en évidence des facteurs fortement associés à la présence de l'allergie à la pénicilline (cf. Tableau 2) : l'asthme (intervalle de confiance à 95 % IC = 1,64-4,49 ; $p < 0,0001$), l'eczéma (intervalle de confiance à 95 % IC = 1,43-3,64 ; $p < 0,001$) et l'allergie à d'autres médicaments (intervalle de confiance à 95 % IC = 1,27-3,8 ; $p < 0,0001$). En revanche, aucun lien statistique n'a pu être mis en évidence dans notre étude entre la présence d'asthme ou d'eczéma et le type de manifestation allergique.

5. Conclusion

L'allergie à la pénicilline est une des allergies médicamenteuses les plus fréquentes. Elle est rarement remise en cause et probablement surestimée. Selon les données établies à partir d'enquêtes menées, principalement en milieu hospitalier, 8 à 10 % de la population se déclare allergique à la pénicilline. Notre étude, réalisée sur une population ambulatoire au sein d'un département corrobore ces données avec 9,4 % d'allergie « alléguée » à la pénicilline.

Certains facteurs semblent être liés à la présence d'une allergie à la pénicilline, comme l'eczéma, l'asthme et l'allergie à d'autres médicaments, sans que nous ne puissions pour autant affirmer qu'il s'agit de véritables facteurs de risque.

Les différentes manifestations cliniques rapportées sont également concordantes avec la littérature. Les éruptions cutanées sont les plus fréquemment décrites. La difficulté de l'imputabilité de ces manifestations à l'allergie, en particulier chez les enfants, rend compte de l'incertitude du pourcentage réel de la population atteint d'allergie à la pénicilline. En l'absence d'un bilan allergologique plus précis, la prudence reste de mise.

Références

- [1] Afssaps. Étude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments ; ed. Mai 1998.
- [2] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin ? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA 2001;285:2498-505.
- [3] Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. J Allergy Clin Immunol 2004;113:605-6.
- [4] Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards

- of a general tertiary care hospital. Clin Exp Allergy 2003;33:501–6.
- [5] Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. Br J Clin Pract 1994;48:5–7.
- [6] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy 2004;34:1597–601.
- [7] Blanca M, Torres Jaen MJ, Mayorga C, Padial A. Penicillin allergy is a global problem: the European experience. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1014–5.
- [8] Ponvert C, Scheinmann P. Allergic and pseudo-allergic reactions to antibiotics in children: a review based on a dozen of clinical cases. Arch Pediatr 2003;10:1029–36.
- [9] Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1186–90.
- [10] Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep 2005;5:9–14.
- [11] Klaustermeyer WB, Gowda VC. Penicillin skin testing: a 20-year study at the West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center. Mil Med 2005;170:701–4.
- [12] Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. Allergy 2004;59:219–24.

UNCORRECTED PROOF